

## COMMUNICATION

### **Borréliose de Lyme et co-infections. Place d'*Anaplasma phagocytophilum* et de *Bartonella henselae***

MOTS-CLÉS : BORRELIA BURGENDORFERI. MALADIE DE LYME. ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM. BARTONELLA HENSELAE

### *Lyme borreliosis and co-infections. Place of Anaplasma phagocytophilum and Bartonella henselae*

KEY-WORDS: BORRELIA BURGENDORFERI. LYME DISEASE. ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM. BARTONELLA HENSELAE

Daniel CHRISTMANN \*

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*La borréliose de Lyme (BL) est certainement l'infection transmise par Ixodes la plus fréquente dans l'hémisphère Nord. Ces tiques sont susceptibles d'héberger et de transmettre d'autres microorganismes avec parmi les bactéries, Anaplasma phagocytophilum (Ap) et Bartonella henselae (Bh), de découverte relativement récente, à l'origine de différents tableaux cliniques souvent proches de ceux de la BL. L'objectif de l'étude était d'évaluer la fréquence des co-infections par l'une ou l'autre de ces bactéries chez les patients atteints de BL, plus particulièrement lorsqu'un traitement par bêta-lactamines n'était que partiellement efficace. Parmi ces patients et sur la base des données sérologiques, 8,07 % présentaient simultanément une contamination par Bh, 6,83 % une anaplasmose et 4,96 % une infection conjointe à Bh et Ap. Ces résultats méritent d'être pris en compte dans la mesure où le choix de l'antibiotique doit tenir compte des particularités de ces germes.*

---

\* Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Nouvel Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, Hôpitaux Universitaires, 67091 Strasbourg cedex ; e-mail : daniel.christmann@chru-strasbourg.fr

*Tirés-à-part* : Professeur Daniel CHRISTMANN, même adresse.

Article reçu le 8 octobre 2014, accepté le 9 mars 2015.

## SUMMARY

*Lyme borreliosis (LB) is certainly the most common infection transmitted through the bite of Ixodes in Northern Hemisphere. These ticks are also able to transmit other micro-organisms such as the bacteria Anaplasma phagocytophilum (Ap) and Bartonella henselae (Bh), with the latter discovered fairly recently, leading to different clinical presentations often close to those of LB. The aim of this study was to evaluate the frequency of co-infection by either of these bacteria in patients with LB, particularly when a treatment with beta-lactam antibiotic was only partially effective. Of these patients, on the basis of serological data, 8,07 % were simultaneously contaminated by Bh, 6,83 % by Ap and 4,96 % were co-infected by Bh and Ap. Since the choice of an antibiotic should take into account the specificities of these germs and especially their intracellular proliferation, these results should be considered in selecting treatment.*

La Borréliose de Lyme (BL) est l'infection transmise par piqûre de tique du genre *Ixodes*, la plus fréquente dans l'hémisphère Nord. Cette fréquence est variable selon les pays et les régions en rapport avec les conditions climatiques et l'écologie locale. *Ixodes ricinus*, tique prépondérante en France peut, à côté de *Borrelia burgdorferi*, héberger d'autres micro-organismes. Il s'agit de virus comme le virus TBE, de protozoaires (*Babesia*) ou d'autres bactéries. Parmi celles-ci, deux d'entre elles présentent un intérêt particulier. Il s'agit d'*Anaplasma phagocytophilum*, au début confondue avec *Ehrlichia* et de *Bartonella henselae*, agent de la maladie des griffes du chat, germe d'identification relativement récente comme *Anaplasma*. Grâce à leur identification et à la mise au point de techniques diagnostiques, le rôle de ces germes est de mieux en mieux précisé et certains aspects cliniques sont voisins de ceux de la BL. Leur prise en charge est spécifique en raison de leur développement intracellulaire, avec notamment l'usage d'antibiotiques adaptés d'où sont exclues toutes les bêta-lactamines.

En tenant compte de ces données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, il nous a paru intéressant d'évaluer le risque de co-infection *Borrelia burgdorferi* sensu lato (Bb) et *Bartonella henselae* (Bh) ou Bb et *Anaplasma phagocytophilum* (Ap), voire les 3 dans une population de patients que nous avons eue l'occasion de prendre personnellement en charge dans le cadre d'une consultation. L'objectif était également dans un deuxième temps de proposer un traitement adapté à ces infections.

## Études et résultats

Les principales manifestations cliniques de la BL ont initialement été décrites de façon isolée, sans qu'elles aient pu être associées à l'infection par Bb. Parmi les signes cutanés, l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) a été rapportée en 1883 [1] puis précisée en 1894 [2] et 1902 [3] et l'érythème chronique migrant (ECM) en 1910 [4, 5]. Plus tard, en 1922, Garin et Bujadoux rapportent un tableau de

méningo-radiculite sensitive chez un patient qui avait également développé un ECM après avoir été piqué par une tique [6]. En 1977 Steere [7] décrit une épidémie d'arthrites chez des enfants et des adultes dans la région de Lyme (Connecticut). En 1982, W. Burgdorfer isole un spirochète transmis par piqûre de tique du genre *Ixodes* qui se révèle être à l'origine de ces manifestations cliniques [8]. La mise au point des tests biologiques va permettre de réunir différents tableaux cliniques en rapport avec cette infection. C'est ainsi que l'on décrit une phase primaire où cliniquement peut être présent un ECM, témoin de l'infection localisée à la peau. Par la suite, en l'absence de traitement antibiotique, d'autres localisations peuvent être concernées. Les complications de cette phase secondaire peuvent être neurologiques (70 à 80 %), articulaires (40 à 50 %) ou moins souvent musculaires, cardiaques, oculaires ou cutanées. Elles relèvent toutes d'un traitement antibiotique permettant une guérison sans séquelles. En l'absence de traitement, le germe, présent dans certains tissus va être à l'origine des manifestations tardives de la phase tertiaire, avec des tableaux neurologiques, articulaires ou cutanés (ACA). Les réactions inflammatoires ou dysimmunitaires engendrées par cette infection à ce stade, peuvent expliquer quelques symptômes résiduels notés à l'issue d'une antibiothérapie adaptée.

Au cours des années 2010 à 2012, nous avons pu prendre en charge 161 patients atteints de BL. Il s'agit majoritairement de patients traités par une bêta-lactamine, qui n'avaient pas réagi complètement au traitement, avec en particulier persistance de manifestations cliniques articulaires, neurologiques, musculaires ou oculaires, comme il est possible de les observer au cours de la BL mais également au cours des 2 autres infections.

L'analyse des principales manifestations cliniques de ces patients fait apparaître une majorité de symptômes articulaires (70,18 %) suivie de troubles neurologiques (60,89 %), musculaires (41,29 %), oculaires (16,7 %), cardiaques (12,4 %) et auditifs (6,8 %). Une notion de piqûre de tique était notée dans 67,7 % des cas, alors qu'un ECM n'était présent que dans 29,2 % des observations. Au plan articulaire, les arthralgies étaient prédominantes et concernaient majoritairement les genoux (53 %), les épaules (23 %), les poignets et les coudes. Elles étaient diffusent chez 11,5 % des patients. Au plan neurologique, il s'agissait surtout d'atteintes sensitives périphériques (58,1 %) et d'atteintes de nerfs crâniens (36,7 %). La plupart des patients étaient polysymptomatiques

Sur l'ensemble des 161 patients, 129 (80,12 %) présentaient une BL isolée. Par contre dans 32 cas (19,87 %) il existait une infection associée, Bb était notée dans 13 cas (8,07 %), Ap dans 11 cas (6,83 %) et Bb et Ap de façon conjointe associées à Bb dans 8 cas (4,96 %).

Ces diagnostics ont été retenus sur la base des données sérologiques du laboratoire de microbiologie du CHU de Strasbourg. Le diagnostic de BL était basé sur un test de dépistage ELISA (Enzygnost lyme link Vlse, Borrelia afzelii souche PKo enrichie en protéine Vlse, Siemens), dont la positivité était confirmée par un test de Western blot (Immuno-empreinte développée dans le laboratoire, antigène de Borrelia

garinii souche IBS 6) conformément aux recommandations de la Conférence de Consensus de 2006 consacrée à la BL. Le diagnostic d'anaplasmose était basé sur la positivité d'un test d'IFI (seuil  $\geq 1/64$ ) (*Anaplasma phagocytophilum* IFA IgG Kit, FOCUS Diagnostics), celui de bartonellose sur la positivité d'un test d'IFI (seuil  $\geq 1/64$ ) (*Bartonella* IFA IgG Kit, FOCUS Diagnostics).

En fonction de ces données, les patients ont été traités par une antibiothérapie adaptée, cycline (doxycycline) en cas d'anaplasmose, cycline ou azithromycine en cas de MGC ou de BL.

L'évolution post-thérapeutique était le plus souvent favorable. Quelques manifestations cliniques plus discrètes étaient possibles, ces données étant parfois le fait de BL en phase tertiaire, phase où quelques signes fonctionnels résiduels peuvent être notés.

La sérologie restant habituellement longtemps positives, la diminution des taux d'anticorps étant tardive et en général partielle, nous n'avons le plus souvent pas fait de contrôle sérologique et l'évaluation de l'efficacité du traitement reposait sur l'évolution de la symptomatologie.

## Discussion

La BL est l'infection transmise par les tiques du genre *Ixodes* la plus fréquente dans nos régions. Les enquêtes ont montré que la densité des *Ixodes* est très élevée en Alsace. Il en est de même de la prévalence de la BL où elle est la plus importante comparé aux autres régions françaises, proche des données des zones européennes les plus à risque [9]. Dans 2 enquêtes faites à 3 années d'intervalle, il a été noté qu'environ 2400 patients étaient pris en charge tous les ans pour une BL en Alsace, données en accord avec la prévalence élevée de Bb chez *I. ricinus* [10].

Quelques rares travaux concernant les co-infections possibles chez l'homme ont été faites aux USA ou en Europe. Cette étude portant sur les coinfections possibles de Bb avec Ap ou Bh chez l'homme est la première faite en France.

La maladie des griffes du chat (MGC) a été décrite en 1950 par R. Debré [11], devant des tableaux d'adénopathies fébriles survenant chez des enfants après griffades de chat. Le germe n'a été identifié que dans les années 90. Il s'agit de Bh, germe à développement intra-cellulaire. La contamination humaine se fait habituellement par griffade de chat, parfois de chien ou de façon exceptionnelle par inoculation accidentelle à la suite d'une plaie par des végétaux contaminés. Nous avons de ce fait exclu de l'étude tous les patients propriétaires de chat ou de chien ou ayant été victime de griffades. La transmission possible de Bh par une piqûre de tique (*Ixodes ricinus*) a été longtemps ignorée voire controversée [12, 13]. En fait, ainsi que l'ont montré différents travaux [14, 15], les tiques (*Ixodes*) peuvent se contaminer avec Bh, germe qui va également persister chez la tique [16, 17]. La transmission et la contamination animale ou humaine ont par la suite été confirmées par différents travaux. La mise au point de techniques de diagnostic après l'identification du

germe a permis de rattacher un certain nombre de manifestations cliniques à cette infection, notamment des atteintes neuro-méningées variées, des myalgies, des arthralgies voire des endocardites [18-30].

*Anaplasma phagocytophilum*, de découverte récente, a longtemps été confondue avec d'autres *Ehrlichia*. Identifiées aux EU au début des années 90, elle a été reconnue dans différents pays d'Europe [31, 32]. En France, la première description de cette infection chez l'homme a été faite dans notre région en 2003, devant un tableau de pneumopathie atypique [33]. Depuis, quelques autres observations ont été réunies, confirmant la présence de cette bactérie dans l'Est de la France [34, 35, 36]. La transmission se fait par piqûre d'*Ixodes* [29]. Au plan clinique, le tableau initial comporte un syndrome pseudo-grippal aspécifique d'intensité variable, associé à des myalgies ou des signes digestifs. Des neuropathies ou des myalgies ont également été décrites. Le plus souvent cette symptomatologie est discrète. À l'inverse, des formes sévères sont possibles, parfois graves pouvant alors être associées à une mortalité non négligeable. Le diagnostic repose sur la sérologie, la PCR associée parfois à l'identification de morulae dans les leucocytes [37].

La fréquence de la contamination des tiques par l'un de ces 3 agents est variable avec des données qui ne sont pas toujours disponibles en fonction des régions. Ainsi l'étude de la contamination d'*Ixodes persulcatus* dans la partie occidentale de la Sibérie [38], a permis de noter une prévalence de 37,6 % pour Bb, 2,4 % pour Ap et 37,6 % pour *Bartonella* sp (sans distinction entre Bh et *B. quintana*). Les données sont très variables pour Bh avec un taux de contamination de 6,9 % en Allemagne à plus de 70 % en Californie [39-41]. Quelques travaux faits aux USA et en Europe (Italie) ont également évalué la fréquence de la co-infection Bb-Ap. Les données sont variables, évaluées entre 2 % et 12 % de co-infections avec Bb [31, 40, 45-52].

La contamination humaine par Bb associée à l'une ou éventuellement les 2 autres bactéries peut être le fait, soit d'une transmission conjointe des germes par une seule tique, soit successive par plusieurs tiques contaminées [53]. La possibilité de portage de 2 germes par une tique a surtout été étudiée pour Bb associée à Ap alors que l'association Bb et Bh était très peu envisagée. Pour Levin et coll. [53], la co-transmission de Bb et *Ehrlichia phagocytophila* (ancienne nomenclature) est efficace, sans influence d'un agent sur l'autre.

Adelson et coll. [54] ont étudié la prévalence de chacune de ces contaminations mais également de co-contaminations chez *I. scapularis*. Concernant les contaminations isolées, elles sont respectivement de 33,6 % par Bb, 1,9 % par Ap et 34,5 % par *Bartonella* spp. Les co-contaminations étudiées étaient de 8,4 % pour Bb et *Bartonella* spp, de 0,9 % pour Bb et Ap et 0,9 % pour Bb, *Bartonella* spp et Ap.

Différents auteurs ont étudié les conséquences d'une co-infection Bb et *Anaplasma* (*Ehrlichia*). En 2000, Zeidner et coll. [55] mettent en évidence une modification de la réponse immune avec notamment une diminution de la production d'IL-2 et d'IFN-gamma et une augmentation de celle de l'IL-4. Au plan cellulaire (cellules spléniques), la co-infection augmente la prolifération des lymphocytes CD4+ et des

lymphocytes B avec parallèlement une diminution des lymphocytes CD8+. Belongia et coll. en 2002 [56] font les mêmes constatations sur les modifications de la réponse immune.

L'étude des conséquences présentée par Holden et coll. [57] d'une contamination par Bb de souris (C3H/HeJ) préalablement infectées par *Anaplasma*, faisait une évaluation quantitative de Bb par technique PCR dans les tissus (cœur, muscle, peau, articulation tibio-tarsienne, oreille). Un complément de données sérologiques complétait ce travail. Le nombre de *Borrelia* était élevé dans les tissus étudiés alors que la densité d'*Anaplasma* restait constante. Parallèlement, la réponse anticorps vis à vis d'*Anaplasma* était diminuée alors que celle de Bb restait stable. Cette modulation de la charge bactérienne et de la réponse immune serait, en partie, la conséquence d'une altération de la fonction des neutrophiles par *Anaplasma*, cellules importantes à la phase précoce de défense contre Bb.

Les conséquences de ces modifications portent sur la sévérité et la persistance souvent prolongée des signes cliniques dans les co-infections Bb/Ap [52-56].

La fréquence des co-infections Bb/Ap est observée dans 2,2 % à 10 % des cas, avec dans certains travaux des valeurs atteignant 26 % [57-60]. Avec 6,83 %, nos résultats sont comparables en ce qui concerne *Anaplasma*.

Les études portant sur les co-infections avec Bh sont moins nombreuses et correspondent souvent à des observations isolées [61, 62]. Dans notre série, celle-ci est notée dans 8,07 % des cas, légèrement supérieure à celle d'*Anaplasma* probablement en rapport avec une densité de *Bartonella* plus élevée.

La prévalence d'*Anaplasma* chez *Ixodes ricinus* en Alsace, région fortement endémique pour la BL, était respectivement de 0,4 % chez les nymphes et 1,2 % chez les adultes [34]. Celle de Bh n'est pas connue.

En terme de prise en charge, le traitement antibiotique repose sur des molécules qui, à coté de leur efficacité *in vitro* [63], doivent aussi avoir une diffusion intra-cellulaire. En effet, Bh et Ap sont des germes à développement intra-cellulaire alors que Bb est de localisation extra- et intra-cellulaire [64, 65]. Une cycline (doxycycline) reste l'antibiotique de choix vis à vis des 3 germes, alors que l'azithromycine active sur Bb et Bh [66] est à des concentrations intra-cellulaires très élevées, mais n'a pas sa place dans une anaplasmose en raison d'une CMI supérieure à 16 mg/L vis à vis d'*Anaplasma* [67, 68].

## Conclusion

Cette étude confirme la coexistence possible de différents micro-organismes chez les tiques du genre *Ixodes*. La BL reste prépondérante mais Ap et Bh peuvent être à l'origine d'une contamination conjointe entraînant une symptomatologie voisine. Aussi un tableau clinique atypique avec notamment une inefficacité d'un traitement par bêta-lactamines nécessite une évaluation de cette possibilité de coinfection par des examens complémentaires spécifiques et une antibiothérapie adaptée.

## RÉFÉRENCES

- [1] Buchwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Hautatrophie. *Vjschr Dermatol.* 1883;15:553-6.
- [2] Pick P. Über eine neue Krankheit "Erythromyelië". *Verh Ges dtsch Naturf.* 66. Versammlung. Wien 1894, II. P 336. Leipzig 1895.
- [3] Herxheimer K, Hartmann K. Über Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol.* Berlin. 1902;61:57-76.
- [4] Afzelius A. Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm am 28. Oktober 1909. *Arch Dermatol Syph* 1910;101:405-6.
- [5] Lipschütz B. Über eine seltene Erythemform (Erythema chronicum migrans). *Arch Dermatol Syph* 1913;118:349-56.
- [6] Garin C., Bujadoux C. Paralyse par les tiques. *J Med Lyon* 1922;71:765-7.
- [7] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7-17.
- [8] Burgdorfer W, Barbour A.G., Hayes S.F., Benach J.L., Grunwaldt E, Davis J.P., Lyme disease : a tick-borne spirochetosis ? *Science* 1982;216:1317-24.
- [9] Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France : a primary care- based prospective study. *Epidemiol Infect* 2005;133:935-42.
- [10] Gilot B, Degeilh B, Pichot J, Doche B, Guiguen C. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) in *Ixodes ricinus* (L.) populations in France, according to a phytoecological zoning of the territory. *Eur J Epidemiol* 1996;12:395-401.
- [11] Debre R, Lamy M, Jammet ML. La maladie des griffes de chat. *Sem. Hôp. Paris* 1950;26:1895-1901.
- [12] Telford III SR, Wormser GP. *Bartonella* spp transmission by ticks not established. *Emerg. Infect. Dis.* 2010;16(3):379-84.
- [13] Lantos PM, Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease : a systematic literature review. *Amer J. Med.* 2014, doi : 10.1016/j.amjmed.2014.05.036.
- [14] Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, et al. Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerg. Infect. Dis* 2008; 14:1074-80.
- [15] Sytykiewicz H, Karbowski G, Werszko J, Czerniewicz P, Sprawka I, Mitrus J. Molecular screening for *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-existence within *Ixodes ricinus* populations in central and eastern parts of Poland. *Ann. Agric Environ Med* 2012;19:451-56.
- [16] Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpynov S, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari : Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg. Infect. Dis* 2003;9:329-32.
- [17] Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for tick-borne Bartonelloses. *Emerg. Infect. Dis.* 2010;16(3):385-91.
- [18] Maggi RG, Mozayeni BR, Pultorak EL, Hegarty BC, Bradley JM, Correa M, Breitschwerdt E.B. *Bartonella* spp. bacteremia and rheumatic symptoms in patients from Lyme disease-endemic region. *Emerg Infect Dis* 2012;18:783-91.
- [19] Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Clinical impact of persistent *Bartonella* bacteremia in humans and animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003;999:267-78.

- [20] Podsiadly E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S. *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* infections of the central nervous system. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2003;990:404-6.
- [21] Giladi M, Maman E, Paran D, Bickels J, Comaneshter D, Avidor B, Varon-Graidy M, Ephros M., Wientroub S. Cat-scratch disease associated arthropathy. *Arthritis and Rheumatism.* 2005; 52(11):3611-17.
- [22] Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet. Res.* 2005;36:383-410.
- [23] Chomel B, Boulouis HJ, Maruyama S., Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006;12:389-94.
- [24] Breitschwerdt EB, Maggi RG., Nicholson WL, Cherry NA, Woods CW. *Bartonella* sp bacteremia in patients with neurological and neurocognitive dysfunction. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(9):2856-61.
- [25] Breitschwerdt EB, Maggi RG, Lantos PM, Woods CW, Hegarty BC, Bradley JM *Bartonella vinsonii* subsp. *Berkhoffii* and *Bartonella henselae* bacteremia in a father and daughter with neurological disease. *Parasites and Vectors* 2010;3:29.
- [26] Kaiser P.O., Riess T., O'Rourke F., Linke D., Kempf VAJ. *Bartonella* spp : throwing light on uncommon human infections. *Int. J. Med. Microb.* 2011;301:7-15.
- [27] Mascarelli PE, Maggi RG, Hopkins S, Mozayani BR, Trull CL, Bradley JM, et al. *Bartonella henselae* infection in a family experiencing neurological and neurocognitive abnormalities after woodhouse hunter spider bites. *Parasites and Vectors* 2013;6:98 doi:10.1186/1756-3305-6-98.
- [28] Rikihisa Y. The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. *Clin Microb Rev.* 1991;4:286-308.
- [29] Pancholi P, Kolbert CP, Mitchell PD, Reed KD, Dumler JS, Bakken JS, et al. *Ixodes dammini* as a potential vector of human granulocytic ehrlichiosis. *J Infect Dis.* 1995;172:1007-12.
- [30] Dumler JS, Bakken JS Human ehrlichioses : newly recognized infections transmitted by ticks. *Annu Rev Med.* 1998;49:201-13.
- [31] Jenkins A, Kristiansen BE, Allum AG, Aakre RK, Strand L, Kleveland EJ, Van De Pol I, Schouls L. *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Ehrlichia* spp. in *Ixodes* ticks from Southern Norway. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3666-71.
- [32] Christova I, Van De Pol J, Yazar S, Velo E, Schouls L. Identification of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma* and *Ehrlichia* species, and spotted fever group *Rickettsiae* in ticks from Southern Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:535-42.
- [33] Remy V, Hansmann Y, De Martino S, Christmann D, Brouqui P. Human anaplasmosis presenting as atypical pneumonitis in France. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):846-8.
- [34] Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernede-Bauduin C, Baranton G, Perz-Eid C, Postic D. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Anaplasmataceae* members in *Ixodes ricinus* ticks in Alsace, a focus of Lyme borreliosis endemicity in France. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(4):3074-78.
- [35] Koebel C, Kern A, Hoang A, Hansmann Y, Jaulhac B, Brouqui P, et al. Human granulocytic anaplasmosis in eastern France: clinical presentation and laboratory diagnosis. *Diag Microbiol and Infect Dis.* 2012;72(3):214-18.
- [36] Édouard S, Koebel C, Goehringer F, Socolovschi C, Jaulhac B, Raoult D, et al. Emergence of human granulocytic anaplasmosis in France. *Ticks and Tick-Borne Dis.* 2012;3:403-5.
- [37] Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of Human granulocytotropic anaplasmosis. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1078:236-47.
- [38] Rar VA, Fomenko NV, Dobrotvorsky AK, Livanova NN, Rudakova SA, Fedorov EG, et al. Tickborne pathogen detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect dis.* 2005;11:1708-15.

- [39] Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, Johnson RC, Fikrig E. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of Babesiosis, Ehrlichiosis and Lyme Borreliosis in human sera. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3054-57.
- [40] Mitchell PD, Reed KD, Hofkes JM. Immunoserologic evidence of coinfection with *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* and Human granulocytic Ehrlichia species in residents of Wisconsin and Minnesota. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):724-7.
- [41] Stanczak J, Racewicz M, Kruminis-Lozowska W, Kubica-Biernat B. Coinfection of *Ixodes ricinus* (Acari : Ixodidae) in northern Poland with the agents of Lyme granulocytic ehrlichiosis (HEG). *Int J Med Microb.* 2002;291(Suppl 33):198-201.
- [42] Holden K, Boothby JT, Kasten RW, Chomel BB. Co-detection of *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes pacificus* ticks from California, USA. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6:99-102.
- [43] Mietze A, Strube C, Beyerbach M, Schnieder T, Goethe R. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-infections in ticks collected from humans in Germany. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:918-20.
- [44] Corrain R, Drigo M, Fenati M, Menandro ML, Mondin A, Pasotto D, et al. Study on ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy. *Zoonoses and Public Health* 2012;59:468-76.
- [45] Belongia EA, Reed KD, Mitchell PD, Chyou PH, Mueller-Rizner N, Finkel MF, Schriefer ME. Clinical and epidemiological features of early Lyme disease and Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1472-7.
- [46] Leutenegger CM, Pusterla N, Mislin CN, Weber R, Lutz H. Molecular evidence of Coinfection of ticks with *Borrelia burgdorferi* sensu lato and the Human granulocytic ehrlichiosis agent in Switzerland. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3390-1.
- [47] Thompson C, Spielman A, Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses : Lyme disease, Babesiosis and Ehrlichiosis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:676-84.
- [48] Alekseev AN, Dubinina HV, Van De Pol I, Schouls LM. Identification of Ehrlichia spp. and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* Ticks in the Baltic regions of Russia *J Clin Microbiol.* 2001; 39(6):2237-42.
- [49] Morozova OV, Dobrotvorsky AK, Livanova NN, Tkachev SE, Bakhvalova VN, Beklemishev AB, Cabello FC. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, Tick-borne encephalitis virus and the Human granulocytic ehrlichiosis agent in *Ixodes persulcatus* ticks from Western Siberia, Russia. *J Clin Microbiol.* 2002;40(10):3802-4.
- [50] Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(4):08-27.
- [51] Masuzawa T, Kharitonov IG, Okamoto Y, Fukui T, Ohashi N. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* and its coinfection with *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* and *Ixodes persulcatus* ticks inhabiting Tver province (Russia) — a sympatric region for both tick species. *J Med Microbiol.* 2008;57:986-91.
- [52] Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Holmgren D, Mc Kenna D, Schwartz I, Cox ME, Wormser GP. Lyme disease and Human granulocytic anaplasmosis coinfection : impact of cade définition on coinfection rates and illness severity. *Clin Infect Dis.* 2013;56:93-9.
- [53] Levin ML, Fish D. Acquisition of coinfection and simultaneous transmission of *Borrelia burgdorferi* and Ehrlichia phagocytophila by *Ixodes scapularis* ticks. *Infect Immun.* 2000; 68(4):2183-6.
- [54] Adelson ME, Rao RVS, Tilton RC, Cabets K, Eskow E, Fein L, Occi JL, Mordechai E. Prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* spp., *Babesia microti* and *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes scapularis* ticks collected in Northern New Jersey. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:2799-801.

- [55] Zeidner NS, Dolan MC, Massung R, Piesman J, Fish D. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis suppresses IL-2 and IFN  $\gamma$  production and promotes an IL-4 response in C3H/HeJ mice. *Parasite Immunology* 2000;22:581-8.
- [56] Belongia EA. Epidemiology and impact of coinfections acquired from Ixodes ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002;2(4):265-73.
- [57] Holden K, Hodzic E, Feng S, Lefebvre RB, Barthold SW. Coinfection with *Anaplasma phagocytophilum* alters *Borrelia burgdorferi* population distribution in C3H/HeN mice. *Infect Immun.* 2005;73(6):3440-4.
- [58] Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, Wu JM, Aguero-Rosenfeld ME, Schwartz I, et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med.* 1997; 337:27-30.
- [59] Thomas V, Anguita J, Barthold SW, Fikrig E. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of Human Granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden and severity of Lyme arthritis. *Infect Immun.* 2001;69(5):3359-71.
- [60] Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, et al., and the Deer-Associated Infection Study Group. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses : Babesiosis, Human granulocytic ehrlichiosis and Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1184-91.
- [61] Podsiadly E, Chmielewski T, Karbowski G, Tylewska-Wierzbanowska S. The occurrence of spotted fever rickettsioses and other tick-borne infections in forest workers in Poland. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(7):985-9.
- [62] Eskow E, Rao RVS, Mordechai E. Concurrent Infection of the Central Nervous System by *Borrelia burgdorferi* and *Bartonella henselae*. Evidence for a Novel Tick-borne Disease Complex. *Arch Neurol.* 2001;58:1357-63.
- [63] Branger S, Rolain JM, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4822-28.
- [64] Ma Y, Sturrock A, Weiss JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun.* 1991;59:671-8.
- [65] Girschick HJ, Huppertz HI, Rüssmann H, Krenn V, Karch H. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int.* 1996;16:125-132.
- [66] Chia JKS, Nakata MM, Lami JLM, Park SS, Ding JC. Arithromycin for the treatment of cat-scratch disease. *Clin Infect Dis.* 1998;26:193-4.
- [67] Maurin M, Bakken JS, Dumler J.. Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:413-5.
- [68] Horowitz HW, Hsieh TC, Aguero-Rosenfeld ME, Kalantarpour F, Chowdhury I, Wormser GP, Wu JM. Antimicrobial susceptibility of *Ehrlichia phagocytophila*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(3):786-8.

## DISCUSSION

**M<sup>me</sup> Jeanne BRUGÈRE-PICOUX**

*Le rôle pathogène d'Ehrlichia phagocytophilum a été mis en évidence chez les bovins dès 199 par un vétérinaire du terrain en Bretagne, le Docteur Guy Joncour. Il s'agit de la fièvre des*

*pâtures, de la maladie des pâtureurs et d'une immunodépression. Ce vétérinaire a assuré la communication au sein de la profession de cette ehrlichiose (c'est ainsi que cette affection est appelée en médecine bovine du fait de l'existence d'une autre infection par Anaplasma). Ces affections sont sous-estimées si une communication n'est pas assurée dans le milieu médical qu'il soit humain ou vétérinaire. Ces maladies peuvent-elles être aussi transmises par d'autres vecteurs que les tiques, tels que les taons ?*

Le rôle d'*Anaplasma phagocytophilum*, anciennement dénommé *Ehrlichia phagocytophilum*, est très mal connu chez l'homme. Les premières observations ont été rapportées aux Etats-Unis et nous avons présenté la première observation en France en 2008. Depuis, d'autres données ont confirmé la présence de ce germe, au moins dans l'Est de la France. Les vecteurs, actuellement connus, sont les tiques du genre *Ixodes*, *Ixodes ricinus* dans nos régions, *Ixodes pacificus* aux États-Unis. Il n'y a a priori pas de description actuelle de transmission par un autre vecteur.

### **M. André-Laurent PARODI**

*La grande presse a rapporté récemment les difficultés auxquelles se heurtent quelquefois les laboratoires d'analyse médicale dans le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme. Elle prétendait que dans ces cas le recours aux laboratoires d'analyses vétérinaires permettait d'établir un diagnostic de certitude. Qu'en est-il ?*

Il y a actuellement beaucoup de trousse pour la réalisation de la sérologie de Lyme. Les résultats ne sont pas comparables entre les différentes trousse et les contrôles ultérieurs chez un patient doivent être faits par la même technique. Les données actuellement disponibles sont précises ; la réalisation des tests de confirmation par la technique de Western-Blot permet sans difficulté de poser le diagnostic sous réserve d'une interprétation conforme aux recommandations du producteur du test.

### **M. Daniel BONTOUX**

*Lorsque l'on traite par antibiotique les arthrites de la maladie de Lyme, certaines arthrites persistent pendant des mois, alors même que comme l'a montré au moins un travail, les anticorps anti-borrelia diminuent comme dans les cas qui répondent au traitement. Ces formes réfractaires peuvent-elles s'expliquer par une co-infection par Bartonella ou Anaplasma ?*

Le traitement des arthrites de la maladie de Lyme ne pose habituellement pas de problème. Néanmoins malgré un traitement efficace, il y a effectivement des situations où les manifestations articulaires persistent, souvent pendant des mois. Cette situation doit bien entendu faire rechercher une éventuelle co-infection mais il convient prioritairement d'évoquer la possibilité de groupes tissulaires particuliers (HLA-DR4 et HLA-DRB1) qui exposent à la persistance de cette synovite proliférative présente dans la maladie de Lyme.

### **M. Jacques FROTTIER**

*Quelle attitude thérapeutique conseillez-vous après une piqûre de tique ? Faut-il entreprendre d'emblée une antibiothérapie ?*

Le principe d'un traitement antibiotique systématique après une piqûre de tique ne doit pas être retenu, sauf dans des circonstances particulières, la femme enceinte compte tenu du risque de contamination du fœtus et les jeunes enfants (moins de 2 à 3 ans), compte tenu des possibilités plus restreintes de traitement antibiotique (contre-indication des cyclines). Dans toutes les autres situations, il est recommandé de surveiller le point de piqûre et d'entreprendre une antibiothérapie qu'en présence de l'apparition d'une rougeur extensive.

**M. François BRICAIRE**

*Ne devrait-on pas faire des PCR, à l'instar de ce que font certains laboratoires vétérinaires, pour améliorer un diagnostic difficile à faire ?*

*Dans les phases tertiaires ces co-infections doivent-elles être prises en compte ? Quelle corrélation entre la symptomatologie clinique, notamment subjective, et ces divers agents : Borellia, Bartonella, Anaplasma et d'autres ?*

L'application de la technique PCR pour le diagnostic doit pour l'instant être réservée à l'étude de l'efficacité de traitement dans quelques situations d'évolution atypique compte tenu de la bonne performance de la plupart des tests diagnostiques disponibles sous réserve d'une interprétation critique dans laquelle doit être incluse la symptomatologie du patient.

Dans les phases tertiaires et en tous cas dans les formes de maladie de Lyme qui ne réagissent pas correctement au traitement, il est important d'évoquer la possibilité de ces co-infections. L'interprétation des manifestations subjectives persistantes après un traitement efficace doivent faire envisager une autre pathologie, en particulier dysimmunitaire.